

(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 645 376 A1**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: **94114519.5**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: **C07D 263/24**, C07D 413/12,  
A61K 31/42

(22) Anmeldetag: **15.09.94**

(30) Priorität: **23.09.93 DE 4332384**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
**29.03.95 Patentblatt 95/13**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL  
PT SE**

(71) Anmelder: **MERCK PATENT GmbH**  
**Frankfurter Strasse 250**  
**D-64293 Darmstadt (DE)**

(72) Erfinder: **Gante, Joachim, Prof. Dr.**  
**Stormstrasse 4**  
**D-64291 Darmstadt (DE)**

Erfinder: **Juraszyk, Horst, Dr.**  
**Kleiner Ring 14**

**D-64342 Seeheim (DE)**

Erfinder: **Raddatz, Peter, Dr.**  
**Akazienweg 8A**

**D-64342 Seeheim (DE)**

Erfinder: **Wurziger, Hanns, Dr.**  
**Greinstrasse 7b**

**D-64291 Darmstadt (DE)**

Erfinder: **Melzer, Guido**

**Mörrikestrasse 6**

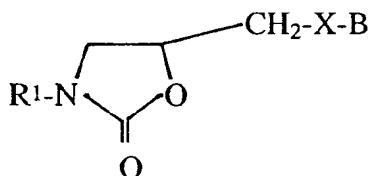
**D-65719 Hofheim/Ts. (DE)**

Erfinder: **Bernotat-Danielowski, Sabine, Dr.**  
**Liebigstrasse 5**

**D-61231 Bad Nauheim (DE)**

(54) **Substituierte 1-Phenyl-oxazolidin-2-on Derivate deren Herstellung und der Verwendung als Adhäsionsrezeptor-Antagonisten.**

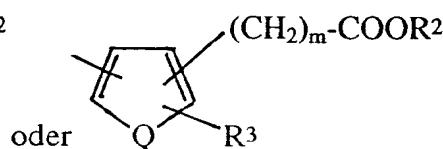
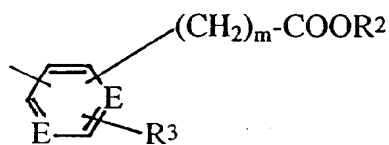
(57) Neue Oxazolidinonderivate der Formel I



I,

worin

R<sup>1</sup> einen unsubstituierten oder einfach durch CN, H<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-, A<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-, H<sub>2</sub>N-C(=NH)-, H<sub>2</sub>N-C(=NH)-NH-, H<sub>2</sub>N-C(=NH)-NH-CH<sub>2</sub>-, HO-NH-C(=NH)- oder HO-NH-C(=NH)-NH- substituierten Phenylrest,  
X O, S, SO, SO<sub>2</sub>, -NH- oder -NA-,  
B



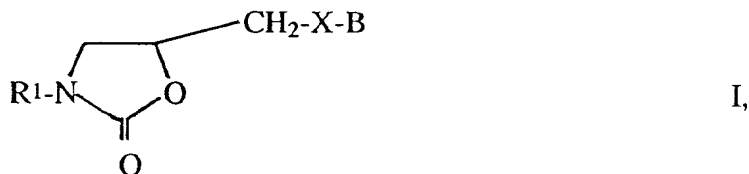
A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

## EP 0 645 376 A1

R <sup>2</sup>	H, A, Li, Na, K, NH <sub>4</sub> oder Benzyl,
R <sup>3</sup>	H oder (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -COOR <sup>2</sup> ,
E	jeweils unabhängig voneinander CH oder N,
Q	O, S oder NH
m	1, 2 oder 3 und
n	0, 1, 2 oder 3 bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze, hemmen die Bindung von Fibrinogen an den entsprechenden Rezeptor und können zur Behandlung von Thrombosen, Apoplexie, Herzinfarkt, Entzündungen, Arteriosklerose, Osteoporose sowie von Tumoren verwendet werden.

Die Erfindung betrifft Oxazolidinonderivate der Formel I

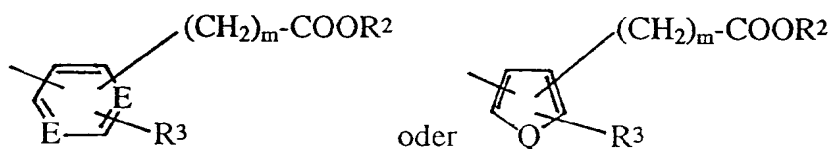


10 worin

R<sup>1</sup> einen unsubstituierten oder einfach durch CN, H<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-, A<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-, H<sub>2</sub>N-C(=NH)-, H<sub>2</sub>N-C(=NH)-NH-, H<sub>2</sub>N-C(=NH)-NH-CH<sub>2</sub>-, HO-NH-C(=NH)- oder HO-NH-C(=NH)-NH- substituierten Phenylrest,

15 X O, S, SO, SO<sub>2</sub>, -NH- oder -NA-,

B



25 A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

R<sup>2</sup> H, A, Li, Na, K, NH<sub>4</sub> oder Benzyl,

R<sup>3</sup> H oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOR<sup>2</sup>,

E jeweils unabhängig voneinander CH oder N,

30 Q O, S oder NH

m 1, 2 oder 3 und

n 0, 1, 2 oder 3 bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze.

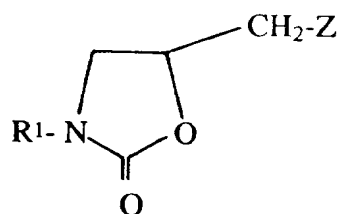
Ähnliche Verbindungen sind aus der EP-A1-0 381 033 bekannt.

35 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Diese Aufgabe wurde durch die Erfindung gelöst. Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I sowie ihre Solvate und Salze bei guter Verträglichkeit wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere hemmen sie die Bindung von Fibrinogen, Fibronectin und des von Willebrand-Faktors an den Fibrinogenrezeptor der Blutplättchen (Glykoprotein IIb/IIIa) als auch die Bindung derselben und weiterer adhäsiver Proteine, wie Vitronectin, Kollagen und Laminin, an die entsprechenden Rezeptoren auf der Oberfläche verschiedener Zelltypen. Die Verbindungen beeinflussen somit Zell-Zell- und Zell-Matrix-Wechselwirkungen. Sie verhindern insbesondere die Entstehung von Blutplättchenthromben und können daher zur Behandlung von Thrombosen, Apoplexie, Herzinfarkt, Entzündungen, Arteriosklerose  
40 verwendet werden. Ferner haben die Verbindungen einen Effekt auf Tumorzellen, indem sie deren Metastasierung hemmen. Somit können sie auch als Anti-Tumor-Mittel eingesetzt werden.

Die Eigenschaften der Verbindungen können nach Methoden nachgewiesen werden, die in der EP-A1-0 462 960 beschrieben sind. Die Hemmung der Fibrinbindung an den Fibrinogenrezeptor kann nach der Methode nachgewiesen werden, die in der EP-A1-0 381 033 angegeben ist. Die thrombozytenaggregations-hemmende Wirkung läßt sich in vitro nach der Methode von Born (Nature 4832, 927-929, 1962) nachwei-  
50 sen.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der angegebenen Formel I sowie von deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II



II,

worin

R<sup>1</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat

und

Z Cl, Br, I, OH oder eine reaktionsfähig veresterte OH-Gruppe bedeutet

mit einer Verbindung der Formel III

Y-B III,

worin

B die oben angegebene Bedeutung hat

und

Y OH, SH, NH<sub>2</sub>, NAH oder einen aus OH oder SH ableitbaren salzartigen Rest bedeuten, umsetzt, oder daß man eine Verbindung der Formel IV

R<sup>1</sup>-NH-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-X-B IV,

worin

R<sup>1</sup>, B und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, oder eines ihrer reaktionsfähigen Derivate mit einem reaktiven Derivat der Kohlensäure umsetzt, oder daß man zur Herstellung einer Guanidinoverbindung der Formel I (R<sup>1</sup> = ein einfach durch H<sub>2</sub>N-C-(=NH)-NH- substituierter Phenylrest) eine Aminoverbindung entsprechend der Formel I, die jedoch anstelle des Restes R<sup>1</sup> eine Aminophenylgruppe enthält, mit einem amidinierenden Mittel behandelt, oder daß man eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt, und/oder daß man in einer Verbindung der Formel I einen oder beide Reste R<sup>1</sup> und/oder B in (einen) andere(n) Rest(e) R<sup>1</sup> und/oder B umwandelt und/oder eine Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder einer Base in eines ihrer Salze überführt.

Die Verbindungen der Formel I besitzen mindestens ein chirales Zentrum und können daher in mehreren enantiomeren Formen auftreten. Alle diese Formen (z.B. D- und L-Formen) und deren Gemische (z.B. die DL-Formen) sind in der Formel I eingeschlossen.

Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter B, X, R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup>, A, E, Q, Y, Z, m und n die bei den Formeln I, II oder III angegebenen Bedeutungen haben, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

In den vorstehenden Formeln hat die Gruppe A 1-6, vorzugsweise 1,2,3 oder 4 C-Atome. Im einzelnen bedeutet A vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl.

X ist vorzugsweise O, aber auch S, NH oder NA, z.B. N-CH<sub>3</sub> oder auch SO sowie SO<sub>2</sub>.

R<sup>1</sup> ist vorzugsweise ein in 4-Stellung, aber auch in 2- oder 3-Stellung wie oben angegeben substituierter Phenylrest, im einzelnen bevorzugt 2-, 3- oder insbesondere 4-Amidinophenyl; 2-, 3- oder 4-Aminomethylphenyl; 2-, 3- oder 4-Guanidinomethylphenyl; 2-, 3- oder 4-Cyanphenyl oder aber 2-, 3- oder 4-N-Alkylaminomethylphenyl, wobei in diesen Fällen Alkyl vorzugsweise für Methyl oder Ethyl steht.

B ist vorzugsweise ein- oder zweifach substituiertes Phenyl oder Pyrrolyl oder aber einfach substituiertes Thienyl, ferner auch Pyridinyl, Furanyl oder Pyrimidinyl in unsubstituierter oder substituierter Form, wobei die genannten Substituenten möglich sind. Im einzelnen steht B bevorzugt für 2-, 3- oder 4-Carboxymethyl-, 2-, 3- oder 4-Methoxycarbonyl oder -Ethoxycarbonyl-phenyl, ferner auch vorzugsweise für 2-Carboxymethyl-thien-4-yl, 2-Carboxymethylpyrrol-4-yl, 3-Carboxy-methylpyrrol-4-yl, 2,5-Dicarboxymethyl-

oder 2,3-Dicarboxymethylpyrrol-4-yl, 2-Carboxymethyl-3-carboxy- oder 2-Carboxymethyl-5-carboxy-pyrrol-4-yl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, 3,5-Dicarboxymethylphenyl sowie Vorzugsweise auch für die Methyl- oder Ethylester der zuvor genannten bevorzugten Reste und auch für die daraus ableitbaren Li-, Na-, K- oder Ammoniumsalzreste.

5  $R^2$  bedeutet vorzugsweise Wasserstoff, A oder Na, während  $R^3$  besonders bevorzugt für H oder Carboxymethyl steht. E bedeutet bevorzugt CH, und Q ist vorzugsweise S oder NH.

Die Parameter m und n sind bevorzugt 1, ferner aber auch 2 oder 3. Die Variable n kann darüber hinaus auch 0 sein.

10 Unter den Verbindungen der Formel I sind diejenigen bevorzugt, in denen mindestens einer der angegebenen Reste, Gruppen und/oder Parameter eine der angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige Gruppen Von bevorzugten Verbindungen sind diejenigen der Formeln Ia bis Ij, die der Formel I entsprechen, worin jedoch

in Ia

X O bedeutet;

15 in Ib

X O und

B 2-, 3- oder 4-Carboxymethylphenyl bedeutet;

in Ic

X O und

20  $R^1$  2-, 3- oder 4-Amidinophenyl bedeutet;

in Id

X NH oder NA und

$R^1$  2-, 3- oder 4-Amidinophenyl bedeutet;

in Ie

25 X S und

$R^1$  2-, 3- oder 4-Amidinophenyl bedeutet;

in If

X O und

B 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dicarboxymethylphenyl bedeutet;

30 in Ig

X O und

B 2-Carboxymethyl- oder 3-Carboxymethyl-thien-4-yl oder - pyrrol-4-yl bedeutet;

in Ih

X O und

35 B 2,3- oder 2,5-Dicarboxymethyl- oder 2-Carboxymethyl-3-carboxy- bzw. 2-Carboxymethyl-5-carboxy-pyrrol-4-yl bedeutet;

in Ii

X O,

B 2-, 3- oder 4-Carboxyphenyl und

40  $R^1$  2-, 3- oder 4-Amidinophenyl bedeutet;

in Ij

X O,

B 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dicarboxymethylphenyl und

$R^1$  2-, 3- oder 4-Amidinophenyl bedeutet.

45 Ferner sind bevorzugt Verbindungen, die an sich den Formeln Ia bis Ij entsprechen, worin aber die Carboxygruppe des Restes B durch eine Methoxycarbonyl- oder Ethoxycarbonylgruppe ersetzt ist.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; ferner EP-A1-0381033, EP-A1-0462960) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

55 Die Verbindungen der Formel I können erhalten werden, indem man sie aus ihren funktionellen Derivaten durch Solvolyse, insbesondere Hydrolyse, oder durch Hydrogenolyse in Freiheit setzt.

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende

geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, Vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die anstelle einer HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die an Stelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche, die der Formel I entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe -COOH eine Gruppe -COOR'' tragen, worin R'' eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

Es können auch mehrere - gleiche oder Verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen Voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an einer anderen Stelle des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl- (z.B. 2,4-Dinitrophenyl (DNP)), Aralkoxymethyl- (z.B. Benzyloxymethyl (BOM)) oder Aralkylgruppen (z.B. Benzyl, 4-Nitrobenzyl, Triphenylmethyl). Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren im weitesten Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toloyl; Aryloxyalkanoyl wie Phenoxyacetyl; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl (BOC), 2-Jodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie Benzyloxycarbonyl (CBZ), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(FMOC). Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC, DNP und BOM, ferner CBZ, Benzyl und Acetyl.

Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an einer anderen Stelle des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. tert.-Butyl, Benzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl und Acetyl, wobei Benzyl und Acetyl besonders bevorzugt sind.

Die als Ausgangsstoffe zu verwendenden funktionellen Derivate der Verbindungen der Formel I können nach üblichen Methoden hergestellt werden, wie sie z.B. in den genannten Standardwerken und Patentanmeldungen beschrieben sind, z.B. durch Umsetzung von Verbindungen, die den Formeln II und III entsprechen, wobei jedoch mindestens eine dieser Verbindungen eine Schutzgruppe anstelle eines H-Atoms enthält.

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z.B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit Trifluoressigsäure oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich Vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie Dimethylformamid (DMF), halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der Vorgenannten Lösungsmittel in Frage. Trifluoressigsäure wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70%iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50 °; Vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30 ° (Raumtemperatur).

Die BOC-Gruppe kann z.B. bevorzugt mit 40%iger Trifluoressigsäure in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5 n HCl in Dioxan bei 15-60 ° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5-20%igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-50 °. Eine Abspaltung der DNP-Gruppe gelingt z.B. auch mit einer etwa 3-10%igen Lösung von 2-Mercaptoethanol in DMF/Wasser bei 15-30 °.

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z.B. BOM, CBZ oder Benzyl) können z.B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z.B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z.B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100 ° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30 ° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z.B. gut an 5-10%igem Pd-C in Methanol bei 20-30 °.

Verbindungen der Formel I können bevorzugt auch durch Reaktion eines Oxazolidinons der Formel II mit einer Verbindung der Formel III erhalten werden. Dabei bedient man sich zweckmäßig der an sich bekannten Methoden der Veretherung oder der N-Alkylierung von Aminen.

Die Abgangsgruppe Z der Formel II bedeutet Vorzugsweise Cl, Br, I, C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyloxy wie Methan- oder Ethansulfonyloxy oder C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylsulfonyloxy wie Benzol-, p-Toluol- oder 1- oder 2-Naphthalinsulfonyloxy.

Die Reaktion gelingt vorzugsweise in Gegenwart einer zusätzlichen Base, z.B. eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids oder carbonats wie Natrium-, Kalium- oder Calciumhydroxid, Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat, in einem inerten Lösungsmittel z.B. einem halogenierten Kohlenwasserstoff wie Dichlormethan, einem Ether wie THF oder Dioxan, einem Amid wie DMF oder Dimethylacetamid, einem Nitril wie Acetonitril, bei Temperaturen zwischen etwa -10 und 200, vorzugsweise zwischen 0 und 120 °. Falls die Fluchtgruppe Z von I verschieden ist, empfiehlt sich ein Zusatz eines Iodids wie Kaliumiodid.

Die Ausgangsstoffe der Formel II sind in der Regel neu. Sie können z.B. hergestellt werden durch Reaktion eines substituierten Anilins der Formel R<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub>, worin R<sup>1</sup> die angegebene Bedeutung hat, mit einer Verbindung der Formel R<sup>5</sup>CH<sub>2</sub>-CHR<sup>6</sup>-CH<sub>2</sub>OH (worin R<sup>5</sup> Z, R<sup>6</sup> OR<sup>7</sup>, R<sup>7</sup> eine Schutzgruppe, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> zusammen auch O bedeuten) zu einer Verbindung der Formel R<sup>1</sup>-NH-CH<sub>2</sub>-CHR<sup>8</sup>-CH<sub>2</sub>OH (worin R<sup>8</sup> OR<sup>7</sup> oder OH bedeutet), gegebenenfalls Abspaltung der Schutzgruppe R<sup>7</sup> zu Verbindungen der Formel R<sup>1</sup>-NH-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>OH, Reaktion mit einem Derivat der Kohlensäure wie Diethylcarbonat zu 3-R<sup>1</sup>-5-hydroxymethyl-2-oxazolidinonen und Umwandlung der Hydroxymethylgruppe in eine CH<sub>2</sub>Z-Gruppe, z.B. mit SOCl<sub>2</sub>, SOBr<sub>2</sub>, Methansulfonylchlorid oder p-Toluolsulfonylchlorid. Die Verbindungen der Formel Y-B (III) sind in der Regel bekannt oder in Analogie zu bekannten Verbindungen herstellbar.

Verbindungen der Formel I können ferner erhalten werden durch Reaktion einer Verbindung der Formel IV (oder eines reaktionsfähigen Derivats davon) mit einem reaktiven Derivat der Kohlensäure.

Als Kohlensäurederivate eignen sich insbesondere Dialkylcarbonate wie Diethylcarbonat, ferner auch Chlorameisensäurealkylester wie Ethylchlorformiat. Bevorzugt dient das Kohlensäurederivat, das zweckmäßig im Überschuß eingesetzt wird, auch als Lösungs- bzw. Suspensionsmittel. Es kann aber auch eines der angegebenen Lösungsmittel anwesend sein, sofern es bei dieser Umsetzung inert ist. Weiterhin empfiehlt sich der Zusatz einer Base, insbesondere eines Alkalimetallalkoholats wie Kalium-tert.-butylat. Man arbeitet zweckmäßig bei Reaktionstemperaturen zwischen 0 und 150 °, vorzugsweise zwischen 70 und 120 °.

Die Ausgangsstoffe der Formel IV sind in der Regel neu. Sie sind z.B. erhältlich durch Funktionalisierung der oben genannten Verbindungen der Formel R<sup>1</sup>-NH-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>OH zu Verbindungen der Formel R<sup>1</sup>-NH-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-Z und Reaktion mit Verbindungen der Formel B-Y (III).

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R<sup>1</sup> eine Guanidinophenylgruppe bedeutet kann man eine entsprechende Aminophenylverbindung mit einem amidinierenden Mittel behandeln. Als amidinierendes Mittel ist 1-Amidino-3,5-dimethylpyrazol bevorzugt, das insbesondere in Form seines Nitrats eingesetzt wird. Man arbeitet zweckmäßig unter Zusatz einer Base wie Triethylamin oder Ethyl-diisopropylamin in einem inerten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z.B. Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 120 °, vorzugsweise 60 und 120 °.

Weiterhin ist es möglich, in einer Verbindung der Formel I einen oder beide der Reste R<sup>1</sup> und/oder B in (einen) andere(n) Rest(e) R<sup>1</sup> und/oder B umzuwandeln.

Insbesondere kann man Cyangruppen zu Aminomethylgruppen reduzieren oder in Amidinogruppen umwandeln, Carboxylgruppen verestern, Estergruppen spalten, Benzylgruppen hydrogenolytisch entfernen, Aminomethylgruppen in Guanidinomethylgruppen überführen.

Eine Reduktion von Cyangruppen zu Aminomethylgruppen gelingt zweckmäßigerweise durch katalytische Hydrierung, z. B. an Raney-Nickel bei Temperaturen zwischen 0 und 100 °, vorzugsweise 10 und 30 °, und Drucken zwischen 1 und 200 bar, vorzugsweise bei Normaldruck, in einem inerten Lösungsmittel, z.B. einem niederen Alkohol wie Methanol oder Ethanol, zweckmäßig in Gegenwart von Ammoniak. Arbeitet man z.B. bei etwa 20 ° und 1 bar, so bleiben im Ausgangsmaterial vorhandene Benzylester- oder N-Benzylgruppen erhalten. Will man diese hydrogenolytisch spalten, so verwendet man zweckmäßig einen Edelmetallkatalysator, vorzugsweise Pd-Kohle, wobei man der Lösung eine Säure wie Essigsäure sowie auch Wasser zusetzen kann.

Zur Herstellung eines Amidins der Formel I ( $R^1$  = Amidinophenyl) kann man an ein Nitril der Formel I ( $R^1$  = Cyanphenyl) Ammoniak anlagern. Die Anlagerung erfolgt bevorzugt mehrstufig, indem man in an sich bekannter Weise a) das Nitril mit  $H_2S$  in ein Thioamid umwandelt, das mit einem Alkylierungsmineral, z.B.  $CH_3I$ , in den entsprechenden S-Alkyl-imidothioester übergeführt wird, welcher seinerseits mit  $NH_3$  zum Amidin reagiert, b) das Nitril mit einem Alkohol, z.B. Ethanol in Gegenwart von  $HCl$  in den entsprechenden Imidoester umwandelt und diesen mit Ammoniak behandelt, oder c) das Nitril mit Lithium- bis-(trimethylsilyl)amid umsetzt und das Produkt anschließend hydrolysiert.

Analog sind die entsprechenden N-Hydroxy-amidine der Formel I ( $R^1$  = durch  $HO-NH-C(=NH)$ -substituiertes Phenyl) aus den Nitrilen erhältlich, wenn man nach a) oder b), aber mit Hydroxylamin anstelle von Ammoniak arbeitet.

Zur Veresterung kann man eine Säure der Formel I ( $R^2$  = H) mit einem Überschuß eines Alkohols der Formel  $R^2-OH$  ( $R^2$  = A oder Benzyl) behandeln, zweckmäßig in Gegenwart einer starken Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100, vorzugsweise 20 und 50 °.

Umgekehrt kann ein Ester der Formel I ( $R^2$  = A oder Benzyl), in die entsprechende Säure der Formel I ( $R^2$  = H) umgewandelt werden, zweckmäßig durch Solvolyse nach einer der oben angegebenen Methoden, z.B. mit  $NaOH$  oder  $KOH$  in Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 40 °, vorzugsweise 10 und 30 °.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Die freien Basen der Formel I können falls gewünscht, aus ihren Salzen durch Behandlung mit starken Basen wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat in Freiheit gesetzt werden.

Es ist auch möglich, Carbonsäuren der Formel I ( $R^2$  = H) durch Umsetzung mit entsprechenden Basen in ihre Metall- oder Ammoniumsalze umzuwandeln, z.B. ihre Natrium-, Kalium- oder Calciumsalze.

Die Verbindungen der Formel I enthalten ein oder mehrere chirale Zentren und können daher in racemischer oder in optisch-aktiver Form vorliegen. Erhaltene Racemate können nach an sich bekannten Methoden mechanisch oder chemisch in die Enantiomeren getrennt werden. Vorzugsweise werden aus dem racemischen Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch-aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktive Säuren, wie die D- und L-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure oder die verschiedenen optisch-aktiven Camphersulfonsäuren wie  $\beta$ -Camphersulfonsäure.

Vorteilhaft ist auch eine Enantiomerentrennung mit Hilfe einer mit einem optisch aktiven Trennmittel (z.B. Dinitrobenzoyl-phenyl-glycin) gefüllten Säule; als Laufmittel eignet sich z.B. ein Gemisch Hexan/Isopropanol/Acetonitril.

Natürlich ist es auch möglich, optisch-aktive Verbindungen der Formel I nach den oben beschriebenen Methoden zu erhalten, indem man Ausgangsstoffe (z.B. solche der Formel II) verwendet, die bereits optisch-aktiv sind.

Die neuen Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können zur Herstellung pharmazeutischer Präparate verwendet werden, indem man sie zusammen mit mindestens einem Träger- oder Hilfsstoff und, falls erwünscht, zusammen mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform bringt. Die so erhaltenen Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale oder rektale) oder parenterale Applikation oder für eine Applikation in Form eines Inhalations-Sprays eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat und andere Fettsäureglyceride, Gelatine, Sojalecithin, Kohlehydrate wie Lactose oder Starke, Magnesiumstearat, Talk, Cellulose. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte oder Tropfen; von Interesse sind speziell Lacktabletten und Kapseln mit magensaftresistenten Überzügen bzw. Kapselhüllen. Zur rektalen Anwendung dienen Suppositorien, zur parenteralen Applikation Lösungen,



vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate.

Für die Applikation als Inhalations-Spray können Sprays verwendet werden, die den Wirkstoff entweder gelöst oder suspendiert in einem Treibgasgemisch enthalten. Zweckmäßig verwendet man den Wirkstoff dabei in mikronisierter Form, wobei ein oder mehrere zusätzliche physiologisch verträgliche Lösungsmittel zugegen sein können, z.B. Ethanol. Inhalationslösungen können mit Hilfe üblicher Inhalatoren verabfolgt werden. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farbstoffe und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Die erfindungsgemäßen Substanzen werden in der Regel in Analogie zu anderen bekannten, im Handel befindlichen Pharmaka, insbesondere aber in Analogie zu den in der EP-A-459256 beschriebenen Verbindungen verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 5 mg und 1 g, insbesondere zwischen 50 und 500 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,1 und 20 mg/kg, insbesondere 1 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 8 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder Kristallisation.

#### Beispiel 1

Zu einer Lösung von 1,7 g Na-p-methoxycarbonylmethyl-phenolat [erhältlich durch Überführung von p-Hydroxybenzylcyanid in die entsprechende Carbonsäure, Veresterung mit Methanol zu p-Methoxycarbonylmethylphenol und anschließende Umwandlung in das Phenolat] in 20 ml Dimethylformamid (DMF) gibt man 1 Äquivalent NaH und rührt 30 Min. bei Raumtemperatur. Danach fügt man 3,0g 3-p-Cyanphenyl-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on ("A") [erhältlich durch Reaktion von p-Aminobenzonitril mit 2,3-Epoxypropan-1-ol zu p-(N-2,3-Dihydroxypropylamino)-benzonitril, Umsetzung mit Diethylcarbonat in Gegenwart von K-tert.-butylat zu 3-p-Cyanphenyl-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on und anschließende Veresterung mit Methansulfonylchlorid], gelöst in 10 ml DMF, hinzu und rührt erneut 15 Min. bei Raumtemperatur. Nach Entfernung des Lösungsmittels und üblicher Aufarbeitung erhält man das 3-p-Cyanphenyl-5-(p-methoxycarbonylmethyl-phenoxymethyl)-oxazolidin-2-on, F. 114-115°.

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

mit Na-o-methoxycarbonylmethyl-phenolat das 3-p-Cyan-phenyl-5-(o-methoxycarbonyl-methyl-phenoxymethyl)-oxazolidin-2-on,  $M^+ + 1 = 366$ ;

mit Na-m-methoxycarbonylmethyl-phenolat das 3-p-Cyan-phenyl-5-(m-methoxycarbonyl-methyl-phenoxymethyl)-oxazolidin-2-on, F. 129-130°;

mit Na-2,4-bis-(methoxycarbonylmethyl)-phenolat das 3-p-Cyan-phenyl-5-[2,4-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxymethyl]-oxazolidin-2-on;

mit Na-2,5-bis-(methoxycarbonylmethyl)-phenolat das 3-p-Cyan-phenyl-5-[2,5-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxymethyl]-oxazolidin-2-on;

mit Na-2,6-bis-(methoxycarbonylmethyl)-phenolat das 3-p-Cyan-phenyl-5-[2,6-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxymethyl]-oxazolidin-2-on;

mit Na-3,4-bis-(methoxycarbonylmethyl)-phenolat das 3-p-Cyan-phenyl-5-[3,4-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxymethyl]-oxazolidin-2-on;

mit Na-3,5-bis-(methoxycarbonylmethyl)-phenolat das 3-p-Cyan-phenyl-5-[3,5-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxymethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 2-Methoxycarbonylmethyl-4-hydroxy-thiophen-Na-Salz das 3-p-Cyan-phenyl-5-(2-(methoxycarbonylmethyl)-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-Methoxycarbonylmethyl-4-hydroxy-thiophen-Na-Salz das 3-p-Cyan-phenyl-5-(3-(methoxycarbonylmethyl)-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

mit 2-Methoxycarbonylmethyl-3-hydroxy-thiophen-Na-Salz das 3-p-Cyan-phenyl-5-(2-(methoxycarbonylmethyl)-thien-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

mit 2-Methoxycarbonylmethyl-4-hydroxy-thiophen-Na-Salz das 3-p-Cyan-phenyl-5-(2-(methoxycarbonylmethyl)-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-Methoxycarbonylmethyl-4-hydroxy-thiophen-Na-Salz das 3-p-Cyan-phenyl-5-(3-(methoxycarbonylmethyl)-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

5 mit 2-Methoxycarbonylmethyl-3-carboxy-4-hydroxy-pyrrol-Na-Salz das 3-p-Cyan-phenyl-5-(2-methoxycarbonylmethyl-3-carboxy-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

mit 2-Carboxy-3-hydroxy-5-methoxycarbonylmethyl-pyrrol-Na-Salz das 3-p-Cyan-phenyl-5-(2-carboxy-5-methoxycarbonylmethyl-pyrrol-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on.

## 10 Beispiel 2

Eine Lösung von 0,9 g 3-p-Cyanphenyl-5-(p-methoxycarbonylmethylphenoxymethyl)-oxazolidin-2-on (F. 114-115 °) in 40 ml 10%iger methanolischer NH<sub>3</sub>-Lösung wird an 0,6 g Raney-Ni bei Raumtemperatur und 1 bar bis zum Ende der H<sub>2</sub>-Aufnahme hydriert. Nach Filtrieren und Eindampfen erhält man durch  
15 übliche Aufarbeitung 3-p-Aminomethylphenyl-5-(p-methoxycarbonylmethyl-phenoxymethyl)-oxazolidin-2-on.

Analog erhält man durch Hydrierung der entsprechenden Nitrile:

3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(o-methoxycarbonylmethyl-phenoxymethyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(m-methoxycarbonylmethyl-phenoxymethyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Aminomethyl-phenyl-5-[2,4-bis-(methoxycarbonylmethyl)-phenoxymethyl]-oxazolidin-2-on;

20 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-[2,5-bis-(methoxycarbonylmethyl)-phenoxymethyl]-oxazolidin-2-on;

3-p-Aminomethyl-phenyl-5-[2,6-bis-(methoxycarbonylmethyl)-phenoxymethyl]-oxazolidin-2-on;

3-p-Aminomethyl-phenyl-5-[3,4-bis-(methoxycarbonylmethyl)-phenoxymethyl]-oxazolidin-2-on;

3-p-Aminomethyl-phenyl-5-[3,5-bis-(methoxycarbonylmethyl)-phenoxymethyl]-oxazolidin-2-on;

25 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(2-methoxycarbonylmethyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(3-methoxycarbonylmethyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(2-methoxycarbonylmethyl-thien-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(2-methoxycarbonylmethyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(3-methoxycarbonylmethyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(2-methoxycarbonylmethyl-3-carboxy-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

30 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(2-carboxy-5-methoxycarbonylmethyl-pyrrol-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on.

## Beispiel 3

Man löst 2,4 g 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(p-methoxycarbonylmethylphenoxymethyl)-oxazolidin-2-on in  
35 20 ml Dichlormethan, gibt 12 ml Trifluoressigsäure hinzu und rührt 20 Min. bei Raumtemperatur. Nach Eindampfen und üblicher Aufarbeitung erhält man 3-p-Aminomethylphenyl-5-(p-carboxy-methyl-phenoxymethyl)-oxazolidin-2-on

Analog erhält man durch Verseifung der entsprechenden Ester die folgenden Carbonsäuren:

3-p-Cyanphenyl-5-(p-carboxy-methyl-phenoxymethyl)-oxazolidin-2-on;

40 3-p-Cyan-phenyl-5-(o-carboxy-methyl-phenoxymethyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Cyan-phenyl-5-(m-carboxy-methyl-phenoxymethyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Cyan-phenyl-5-[2,4-bis-(carboxy-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;

3-p-Cyan-phenyl-5-[2,5-bis-(carboxy-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;

3-p-Cyan-phenyl-5-[2,6-bis-(carboxy-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;

45 3-p-Cyan-phenyl-5-[3,4-bis-(carboxy-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;

3-p-Cyan-phenyl-5-[3,5-bis-(carboxy-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;

3-p-Cyan-phenyl-5-(2-carboxy-methyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Cyan-phenyl-5-(3-carboxy-methyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Cyan-phenyl-5-(2-carboxy-methyl-thien-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

50 3-p-Cyan-phenyl-5-(2-carboxy-methyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Cyan-phenyl-5-(3-carboxy-methyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Cyan-phenyl-5-(2-carboxy-methyl-3-carboxy-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Cyan-phenyl-5-(2-carboxy-5-carboxy-methyl-pyrrol-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(p-carboxy-methyl-phenoxymethyl)-oxazolidin-2-on;

55 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(o-carboxy-methyl-phenoxymethyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(m-carboxy-methyl-phenoxymethyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Aminomethyl-phenyl-5-[2,4-bis-(carboxy-methyl)-phenoxymethyl]-oxazolidin-2-on;

3-p-Aminomethyl-phenyl-5-[2,5-bis-(carboxy-methyl)-phenoxymethyl]-oxazolidin-2-on;

- 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-[2,6-bis-(carboxy-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;  
 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-[3,4-bis-(carboxy-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;  
 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-[3,5-bis-(carboxy-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;  
 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(2-carboxy-methyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;  
 5 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(3-carboxy-methyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;  
 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(2-carboxy-methyl-thien-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;  
 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(2-carboxy-methyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;  
 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(3-carboxy-methyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;  
 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(2-carboxy-methyl-3-carboxy-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;  
 10 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(2-carboxy-5-carboxy-methyl-pyrrol-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on.

#### Beispiel 4

- 15 Zu einer Lösung von 0,6 g 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(p-carboxy-methylphenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on in 20 ml THF fügt man 20 ml 20%ige NaOH-Lösung hinzu und rührt 24 Std. bei Raumtemperatur. Man erhält 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(p-carboxy-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on-Na-Salz, F. 286-287 °.

#### Beispiel 5

- 20 Eine Lösung von 0,2 g 1-Amidino-3,5-dimethylpyrazol-nitrat in 17 ml Dioxan und 5 ml Wasser wird mit 0,17 ml Ethyldiisopropylamin versetzt und 15 Min. gerührt. Anschließend gibt man 0,4 g 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(p-methoxycarbonyl-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on hinzu, kocht das Gemisch 30 Std., dampft ein und arbeitet wie üblich auf. Man erhält 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-(p-methoxycarbonyl-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on.
- 25 Analog erhält man  
 mit 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(o-methoxycarbonyl-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on das  
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-(o-methoxycarbonyl-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on;  
 mit 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(m-methoxycarbonyl-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on das  
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-(m-methoxycarbonyl-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on;  
 30 mit 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-[2,4-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on das  
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-[2,4-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;  
 mit 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-[2,5-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on das  
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-[2,5-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;  
 mit 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-[2,6-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on das  
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-[2,6-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;  
 35 mit 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-[3,4-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on das  
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-[3,4-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;  
 mit 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-[3,5-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on das  
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-[3,5-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;  
 40 mit 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on das  
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;  
 mit 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(3-methoxycarbonyl-methyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on das  
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-(3-methoxycarbonyl-methyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;  
 mit 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-thien-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on das  
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-thien-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;  
 45 mit 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on das  
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;  
 mit 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(3-methoxycarbonyl-methyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on das  
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-(3-methoxycarbonyl-methyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;  
 50 mit 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-3-carboxy-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on das  
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-3-carboxypyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;  
 mit 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(2-carboxy-5-methoxycarbonyl-methyl-pyrrol-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on das  
 55 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-(2-carboxy-5-methoxycarbonyl-methyl-pyrrol-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on.

**Beispiel 6**

Man leitet in eine Lösung von 1,2 g 3-p-Cyanphenyl-5-(p-methoxycarbonyl-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on [erhältlich gemäß Beispiel 1] in 50 ml Pyridin und 7 ml Triethylamin bei -10 ° H<sub>2</sub>S-Gas ein.  
 5 Anschließend rührt man 14 Std. bei Raumtemperatur, dampft ein, löst den Rückstand in 50 ml Aceton und versetzt mit 9 ml Methyljodid. Nachdem man erneut 6 Std. gerührt hat, filtriert man ab, wäscht den Rückstand mit 5 ml Aceton, löst denselben in 30 ml Methanol, gibt 4,6 g Ammoniumacetat hinzu und rührt 24 Std. bei Raumtemperatur. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 3-p-Amidino-phenyl-5-(p-methoxycarbonyl-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on, (Semi-Hydroiodid), F. 151-152 °.

10 Analog erhält man

aus 3-p-Cyan-phenyl-5-(o-methoxycarbonyl-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on:

3-p-Amidino-phenyl-5-(o-methoxycarbonyl-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on (Hydroiodid), M<sup>+</sup> + 1 = 384;

aus 3-p-Cyan-phenyl-5-(m-methoxycarbonyl-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on:

15 3-p-Amidino-phenyl-5-(m-methoxycarbonyl-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on (Hydroiodid), M<sup>+</sup> + 1 = 384;

aus 3-p-Cyan-phenyl-5-[2,4-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on:

3-p-Amidino-phenyl-5-[2,4-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;

aus 3-p-Cyan-phenyl-5-[2,5-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on:

20 3-p-Amidino-phenyl-5-[2,5-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;

aus 3-p-Cyan-phenyl-5-[2,6-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on:

3-p-Amidino-phenyl-5-[2,6-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;

aus 3-p-Cyan-phenyl-5-[3,4-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;

3-p-Amidino-phenyl-5-[3,4-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;

25 aus 3-p-Cyan-phenyl-5-[3,5-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on:

3-p-Amidino-phenyl-5-[3,5-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;

aus 3-p-Cyan-phenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Amidino-phenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

aus 3-p-Cyan-phenyl-5-(3-methoxycarbonyl-methyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on:

30 3-p-Amidino-phenyl-5-(3-methoxycarbonyl-methyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

aus 3-p-Cyan-phenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-thien-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on:

3-p-Amidino-phenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-thien-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

aus 3-p-Cyan-phenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on:

3-p-Amidino-phenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

35 aus 3-p-Cyan-phenyl-5-(3-methoxycarbonyl-methyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on:

3-p-Amidino-phenyl-5-(3-methoxycarbonyl-methyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

aus 3-p-Cyan-phenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-3-carboxy-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on:

3-p-Amidino-phenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-3-carboxy-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

aus 3-p-Cyan-phenyl-5-(2-carboxy-5-methoxycarbonyl-methyl-pyrrol-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on:

40 3-p-Amidino-phenyl-5-(2-carboxy-5-methoxycarbonyl-methyl-pyrrol-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on.

**Beispiel 7**

Analog Beispiel 3 erhält man durch Verseifung der entsprechenden Ester aus Beispiel 6 die folgenden

45 Carbonsäuren:

3-p-Amidino-phenyl-5-(p-carboxy-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on, F. 281 °.

3-p-Amidino-phenyl-5-(o-carboxy-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on, F. 274 °;

3-p-Amidino-phenyl-5-(m-carboxy-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on (Hydrochlorid), F. 271 °;

3-p-Amidino-phenyl-5-[2,4-bis-(carboxy-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;

50 3-p-Amidino-phenyl-5-[2,5-bis-(carboxy-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;

3-p-Amidino-phenyl-5-[2,6-bis-(carboxy-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;

3-p-Amidino-phenyl-5-[3,4-bis-(carboxy-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;

3-p-Amidino-phenyl-5-[3,5-bis-(carboxy-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;

3-p-Amidino-phenyl-5-(2-carboxy-methyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

55 3-p-Amidino-phenyl-5-(3-carboxy-methyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Amidino-phenyl-5-(2-carboxy-methyl-thien-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Amidino-phenyl-5-(2-carboxy-methyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Amidino-phenyl-5-(3-carboxy-methyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Amidino-phenyl-5-(2-carboxy-methyl-3-carboxy-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;  
 3-p-Amidino-phenyl-5-(2-carboxy-5-carboxy-methyl-pyrrol-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on.

### Beispiel 8

5

Analog Beispiel 3 erhält man durch Verseifung der entsprechenden Ester aus Beispiel 5 die folgenden Carbonsäuren:

- 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-(p-carboxy-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on, F. >300 ° ;  
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-(o-carboxy-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on;  
 10 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-(m-carboxy-methyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on;  
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-[2,4-bis-(carboxy-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;  
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-[2,5-bis-(carboxy-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;  
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-[2,6-bis-(carboxy-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;  
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-[3,4-bis-(carboxy-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;  
 15 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-[3,5-bis-(carboxy-methyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;  
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-(2-carboxy-methyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;  
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-(3-carboxy-methyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;  
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-(2-carboxy-methyl-thiophen-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;  
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-(2-carboxy-methyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;  
 20 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-(3-carboxy-methyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;  
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-(2-carboxy-methyl-3-carboxy-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;  
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-(2-carboxy-5-carboxy-methyl-pyrrol-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on.

### Beispiel 9

25

Analog Beispiel 1 erhält man ausgehend von Na-p-methoxycarbonylmethyl-thiophenolat [erhältlich durch Überführung von p-Mercaptobenzylcyanid in die entsprechende Carbonsäure, Veresterung mit Methanol zu p-Methoxycarbonylmethyl-thiophenol und anschließende Umwandlung in das Thiophenolat] durch Umsetzung mit 3-p-Cyanphenyl-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on ("A") [erhältlich gemäß

30 Bsp. 1] das 3-p-Cyanphenyl-5-(p-methoxycarbonyl-methyl-phenylthio-methyl)-oxazolidin-2-on.

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

mit Na-o-methoxycarbonylmethyl-thiophenolat das

3-p-Cyan-phenyl-5-(o-methoxycarbonyl-methyl-phenylthio-methyl)-oxazolidin-2-on;

mit Na-m-methoxycarbonylmethyl-thiophenolat das

35 3-p-Cyan-phenyl-5-(m-methoxycarbonyl-methyl-phenylthio-methyl)-oxazolidin-2-on;

mit Na-2,4-bis-(methoxycarbonylmethyl)-thiophenolat das

3-p-Cyan-phenyl-5-[2,4-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenylthio-methyl]-oxazolidin-2-on;

mit Na-2,5-bis-(methoxycarbonylmethyl)-thiophenolat das

3-p-Cyan-phenyl-5-[2,5-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenylthio-methyl]-oxazolidin-2-on;

40 mit Na-2,6-bis-(methoxycarbonylmethyl)-thiophenolat das

3-p-Cyan-phenyl-5-[2,6-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenylthio-methyl]-oxazolidin-2-on;

mit Na-3,4-bis-(methoxycarbonylmethyl)-thiophenolat das

3-p-Cyan-phenyl-5-[3,4-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenylthio-methyl]-oxazolidin-2-on;

mit Na-3,5-bis-(methoxycarbonylmethyl)-thiophenolat das

45 3-p-Cyan-phenyl-5-[3,5-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenylthio-methyl]-oxazolidin-2-on;

mit 2-Methoxycarbonylmethyl-4-hydroxy-thiophen-Na-Salz das

3-p-Cyan-phenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-Methoxycarbonylmethyl-4-hydroxy-thiophen-Na-Salz das

3-p-Cyan-phenyl-5-(3-methoxycarbonyl-methyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

50 mit 2-Methoxycarbonylmethyl-3-hydroxy-thiophen-Na-Salz das

3-p-Cyan-phenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-thien-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

mit 2-Methoxycarbonylmethyl-4-hydroxy-pyrrol-Na-Salz das

3-p-Cyan-phenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-Methoxycarbonylmethyl-4-hydroxy-pyrrol-Na-Salz das

55 3-p-Cyan-phenyl-5-(3-methoxycarbonyl-methyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

mit 2-Methoxycarbonylmethyl-3-carboxy-4-hydroxy-pyrrol-Na-Salz das

3-p-Cyan-phenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-3-carboxy-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;

mit 2-Carboxy-3-hydroxy-5-methoxycarbonylmethyl-pyrrol-Na-Salz das

3-p-Cyan-phenyl-5-(2-carboxy-5-methoxycarbonyl-methyl-pyrrol-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on.

#### Beispiel 10

5 Analog Beispiel 6 erhält man ausgehend von den Nitrilen aus Beispiel 9 die folgenden Amidinophenyl-oxazolidin-2-on-Derivate:

- 3-p-Amidinophenyl-5-(p-methoxycarbonyl-methyl-phenylthio-methyl)-oxazolidin-2-on;
- 3-p-Amidinophenyl-5-(o-methoxycarbonyl-methyl-phenylthio-methyl)-oxazolidin-2-on;
- 3-p-Amidinophenyl-5-(m-methoxycarbonyl-methyl-phenylthio-methyl)-oxazolidin-2-on;
- 10 3-p-Amidinophenyl-5-[2,4-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenylthio-methyl]-oxazolidin-2-on;
- 3-p-Amidinophenyl-5-[2,5-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenylthio-methyl]-oxazolidin-2-on;
- 3-p-Amidinophenyl-5-[2,6-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenylthio-methyl]-oxazolidin-2-on;
- 3-p-Amidinophenyl-5-[3,4-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenylthio-methyl]-oxazolidin-2-on;
- 3-p-Amidinophenyl-5-[3,5-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenylthio-methyl]-oxazolidin-2-on;
- 15 3-p-Amidinophenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
- 3-p-Amidinophenyl-5-(3-methoxycarbonyl-methyl-thien-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
- 3-p-Amidinophenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-thien-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
- 3-p-Amidinophenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
- 3-p-Amidinophenyl-5-(3-methoxycarbonyl-methyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
- 20 3-p-Amidinophenyl-5-(2-methoxycarbonyl-methyl-3-carboxy-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
- 3-p-Amidinophenyl-5-(2-carboxy-5-methoxycarbonyl-methyl-pyrrol-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on.

#### Beispiel 11

25 Analog Beispiel 3 erhält man durch Verseifung der entsprechenden Ester aus Beispiel 10 die folgenden Carbonsäuren:

- 3-p-Amidinophenyl-5-(p-carboxy-methyl-phenylthio-methyl)-oxazolidin-2-on;
- 3-p-Amidinophenyl-5-(o-carboxy-methyl-phenylthio-methyl)-oxazolidin-2-on;
- 3-p-Amidinophenyl-5-(m-carboxy-methyl-phenylthio-methyl)-oxazolidin-2-on;
- 30 3-p-Amidinophenyl-5-[2,4-bis-(carboxy-methyl)-phenylthio-methyl]-oxazolidin-2-on;
- 3-p-Amidinophenyl-5-[2,5-bis-(carboxy-methyl)-phenylthio-methyl]-oxazolidin-2-on;
- 3-p-Amidinophenyl-5-[2,6-bis-(carboxy-methyl)-phenylthio-methyl]-oxazolidin-2-on;
- 3-p-Amidinophenyl-5-[3,4-bis-(carboxy-methyl)-phenylthio-methyl]-oxazolidin-2-on;
- 3-p-Amidinophenyl-5-[3,5-bis-(carboxy-methyl)-phenylthio-methyl]-oxazolidin-2-on;
- 35 3-p-Amidinophenyl-5-(2-carboxy-methyl-thiophen-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
- 3-p-Amidinophenyl-5-(3-carboxy-methyl-thiophen-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
- 3-p-Amidinophenyl-5-(2-carboxy-methyl-thiophen-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
- 3-p-Amidinophenyl-5-(2-carboxy-methyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
- 3-p-Amidinophenyl-5-(3-carboxy-methyl-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
- 40 3-p-Amidinophenyl-5-(2-carboxy-methyl-3-carboxy-pyrrol-4-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on;
- 3-p-Amidinophenyl-5-(2-carboxy-5-carboxy-methyl-pyrrol-3-yl-oxy-methyl)-oxazolidin-2-on.

#### Beispiel 12

45 Analog Beispiel 1 erhält man ausgehend von p-Methoxycarbonyl-methyl-anilin [erhältlich durch Überführung von p-Amino-benzylcyanid in p-Amino-phenylelessigsäure und Veresterung mit Methanol] durch Umsetzung mit 3-p-Cyanphenyl-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on ("A") [erhältlich gemäß Bsp. 1] das 3-p-Cyanphenyl-5-(p-methoxycarbonyl-methylphenylamino-methyl)-oxazolidin-2-on.

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

- 50 mit o-Methoxycarbonylmethyl-anilin das  
3-p-Cyanphenyl-5-(o-methoxycarbonyl-methyl-phenylamino-methyl)-oxazolidin-2-on;
- mit m-Methoxycarbonylmethyl-anilin das  
3-p-Cyanphenyl-5-(m-methoxycarbonyl-methyl-phenylamino-methyl)-oxazolidin-2-on;
- mit 2,4-Bis-(methoxycarbonylmethyl)-anilin das  
55 3-p-Cyanphenyl-5-[2,4-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenylamino-methyl]-oxazolidin-2-on;
- mit 2,5-Bis-(methoxycarbonylmethyl)-anilin das  
3-p-Cyanphenyl-5-[2,5-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenylamino-methyl]-oxazolidin-2-on;
- mit 3,4-Bis-(methoxycarbonylmethyl)-anilin das

3-p-Cyanphenyl-5-[3,4-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenylamino-methyl]-oxazolidin-2-on.

### Beispiel 13

5 Analog Beispiel 6 erhält man ausgehend von den Nitrilen aus Beispiel 9 die folgenden Amidinophenyl-oxazolidin-2-on-Derivate:

3-p-Amidinophenyl-5-(p-methoxycarbonyl-methyl-phenylamino-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Amidinophenyl-5-(o-methoxycarbonyl-methyl-phenylamino-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Amidinophenyl-5-(m-methoxycarbonyl-methyl-phenylamino-methyl)-oxazolidin-2-on;

10 3-p-Amidinophenyl-5-[2,4-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenylamino-methyl]-oxazolidin-2-on;

3-p-Amidinophenyl-5-[2,5-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenylamino-methyl]-oxazolidin-2-on;

3-p-Amidinophenyl-5-[3,4-bis-(methoxycarbonyl-methyl)-phenylamino-methyl]-oxazolidin-2-on.

### Beispiel 14

15

Analog Beispiel 3 erhält man durch Verseifung der entsprechenden Ester aus Beispiel 13 die folgenden Carbonsäuren:

3-p-Amidinophenyl-5-(p-carboxy-methyl-phenylamino-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Amidinophenyl-5-(o-carboxy-methyl-phenylamino-methyl)-oxazolidin-2-on;

20 3-p-Amidinophenyl-5-(m-carboxy-methyl-phenylamino-methyl)-oxazolidin-2-on;

3-p-Amidinophenyl-5-[2,4-bis-(carboxy-methyl)-phenylamino-methyl]-oxazolidin-2-on;

3-p-Amidinophenyl-5-[2,5-bis-(carboxy-methyl)-phenylamino-methyl]-oxazolidin-2-on;

3-p-Amidinophenyl-5-[3,4-bis-(carboxy-methyl)-phenylamino-methyl]-oxazolidin-2-on.

### 25 Beispiel 15

Analog Beispiel 1 erhält man ausgehend von p-Methoxycarbonylmethyl-N-methyl-anilin [erhältlich durch Überführung von p-N-Methyl-aminobenzylcyanid in p-Methylaminophenylessigsäure und Veresterung mit Methanol] durch Umsetzung mit 3-p-Cyanphenyl-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on ("A") [erhältlich gemäß Bsp. 1] das 3-p-Cyanphenyl-5-(p-methoxycarbonylmethyl-phenyl-N-methylamino-methyl)-oxazolidin-2-on.

30

### Beispiel 16

35 Analog Beispiel 6 erhält man ausgehend von dem Nitril aus Beispiel 15 3-p-Amidinophenyl-5-(p-methoxycarbonyl-methyl-phenyl-N-methylamino-methyl)-oxazolidin-2-on.

### Beispiel 17

40 Analog Beispiel 3 erhält man durch Verseifung des Esters aus Beispiel 16 3-p-Amidinophenyl-5-(p-carboxy-methyl-phenyl-N-methylamino-methyl)-oxazolidin-2-on.

Die folgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

### Beispiel A: Injektionsgläser

45

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat in 3 l zweifach destilliertem Wasser wird mit 2 n Salz-Säure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

### 50 Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 100g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

### 55 Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{H}_2\text{O}$  und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf

pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

#### Beispiel D: Salbe

5

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

#### Beispiel E: Tabletten

10

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

#### Beispiel F: Dragees

15

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

#### Beispiel G: Kapseln

20

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

#### Beispiel H: Ampullen

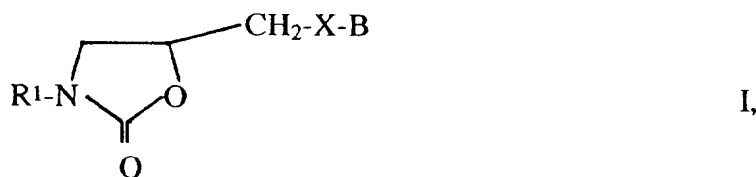
25

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird in Ampullen abgefüllt, unter aseptischen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

#### 30 Patentansprüche

1. Oxazolidinonderivate der Formel I

35



40

worin

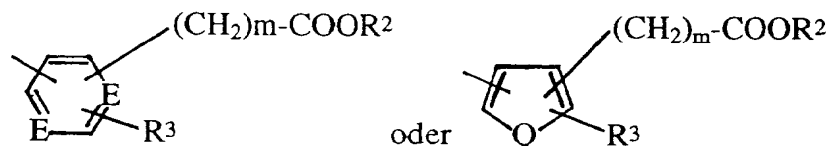
45

R<sup>1</sup> einen unsubstituierten oder einfach durch CN, H<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-, A<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-, H<sub>2</sub>N-C(=NH)-, H<sub>2</sub>N-C(=NH)-NH-, H<sub>2</sub>N-C(=NH)-NH-CH<sub>2</sub>-, HO-NH-C(=NH)- oder HO-NH-C(=NH)-NH-substituierten Phenylrest,

X O, S, SO, SO<sub>2</sub>, -NH- oder -NA-,

B

50



55

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

R<sup>2</sup> H, A, Li, Na, K, NH<sub>4</sub> oder Benzyl,



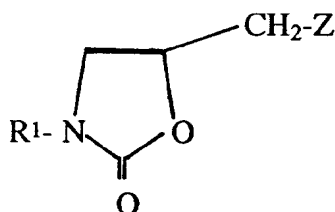
R<sup>3</sup> H oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOR<sup>2</sup>,  
 E jeweils unabhängig voneinander CH oder N,  
 Q O, S oder NH  
 m 1, 2 oder 3 und  
 n 0, 1, 2 oder 3 bedeuten,  
 sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze.

2.

- (a) 3-p-Amidino-phenyl-5-(p-carboxymethyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on;  
 (b) 3-p-Amidino-phenyl-5-(p-methoxycarbonylmethyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on;  
 (c) 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-(p-carboxymethyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on-Natriumsalz;  
 (d) 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-(p-carboxymethyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-2-on.

3. Eine enantiomere Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 oder eines seiner Salze.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 sowie deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II



II,

worin

R<sup>1</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat

und

Z Cl, Br, I, OH oder eine reaktionsfähig veresterte OH-Gruppe bedeutet, mit einer Verbindung der Formel III

Y-B III,

worin

B die oben angegebene Bedeutung hat

und

Y OH, SH, NH<sub>2</sub>, NAH oder einen aus OH oder SH ableitbaren salzartigen Rest bedeuten, umsetzt, oder daß man eine Verbindung der Formel IV

R<sup>1</sup>-NH-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-X-B IV,

worin

R<sup>1</sup>, B und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, oder eines ihrer reaktionsfähigen Derivate mit einem reaktiven Derivat der Kohlensäure umsetzt,

oder daß man zur Herstellung einer Guanidinoverbindung der Formel I (R<sup>1</sup> = ein einfach durch H<sub>2</sub>N-C(=NH)-NH- substituierter Phenylrest) eine Aminoverbindung entsprechend der Formel I, die jedoch

anstelle des Restes R<sup>1</sup> eine Aminophenylgruppe enthält, mit einem amidinierenden Mittel behandelt, oder daß man eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

und/oder daß man in einer Verbindung der Formel I einen oder beide Reste R<sup>1</sup> und/oder B in (einen) andere(n) Rest(e) R<sup>1</sup> und/oder B umwandelt und/oder eine Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder einer Base in eines ihrer Salze überführt.

5. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze

zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

- 5      **6.** Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.
- 7.** Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen zur Herstellung eines Arzneimittels.
- 10    **8.** Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen bei der Bekämpfung von Thrombosen, Herzinfarkten, Apoplexie, Osteoporose, Arteriosklerose, Entzündungen und/oder Tumoren.

15

20

25

30

35

40

45

50

55



Europäisches  
Patentamt

## EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 94 11 4519

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
P,X	EP-A-0 605 729 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 13. Juli 1994 * Verbindung 189 und 192 * * Ansprüche 1,2,4-6,8,13 * ---	1,3-7	C07D263/24 C07D413/12 A61K31/42
Y	EP-A-0 300 272 (MERCK PATENT GMBH) 25. Januar 1989 * das ganze Dokument * ---	1-8	
D,Y	EP-A-0 381 033 (F. HOFFMANN - LA ROCHE AG) 8. August 1990 * das ganze Dokument * ---	1-8	
Y	EP-A-0 443 197 (MERCK PATENT GMBH) 28. August 1991 * das ganze Dokument * ---	1-8	
Y	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd.35, Nr.23, 13. November 1992 Seiten 4393 - 4407 ALIG L. ET AL. 'Low molecular weight, non-peptide fibrinogen receptor antagonists' * das ganze Dokument * ---	1-8	
Y	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd.36, Nr.13, 25. Juni 1993 Seiten 1811 - 1819 ZABLOCKI J.A. ET AL. 'Potent in vitro and in vivo inhibitors of platelet aggregation based upon the Arg-Gly-Asp-Phe sequence of fibrinogen. A proposal on the nature of the binding interaction between the Arg-guanidine of RGDx mimetics and the platelet GP IIb-IIIa receptor' * das ganze Dokument * ---	1-8	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort MÜNCHEN		Abschlußdatum der Recherche 13. Dezember 1994	Prüfer Hartrampf, G
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument ..... & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	



Europäisches  
Patentamt

## EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 94 11 4519

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
E	EP-A-0 623 615 (MERCK PATENT GMBH) 9. November 1994 * das ganze Dokument * -----	1-8	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort MÜNCHEN		Abschlußdatum der Recherche 13. Dezember 1994	Prüfer Hartrampf, G
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument ..... & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	